

# Beiträge zur Chemie und Analytik von Morphin

Görlitzer, Klaus  
Weltrowski, Ilona-Maria

Veröffentlicht in:  
Abhandlungen der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 51, 2001,  
S.55-75



J. Cramer Verlag, Braunschweig

## Beiträge zur Chemie und Analytik von Morphin

Von **Klaus Görlitzer\*** und **Ilona-Maria Weltrowski**, Braunschweig

(Eingegangen am 12.11.2001)

### 1. Einleitung

Wie kommt man auf die Idee, sich außerhalb der Lehrtätigkeit wissenschaftlich mit Morphin, dem Hauptalkaloid des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), zu beschäftigen?

Morphin unterliegt schließlich dem Opium-Gesetz und der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung und kann demzufolge nur mit einer Erlaubnis der Bundesopiumstelle von Apothekern bezogen werden. Und das zu einem stattlichen Preis!

Die Leitsubstanz Morphin ist von Chemikern in der Pharmazeutischen Industrie strukturell in vielfältiger Weise abgewandelt worden. Es stehen inzwischen preiswerte, total-synthetische Verbindungen zur Verfügung, die dem Naturstoff sowohl hinsichtlich der analgetischen als auch der antitussiven oder antidiarrhoischen Wirkung weit überlegen sind. Dennoch gilt Morphin einerseits wegen seines hohen Gehalts im Opium und der leichten Abtrennbarkeit von Nebenalkaloiden, andererseits wegen seines pharmakologischen Profils bei der Behandlung schwerster Schmerzzustände als optimaler Arzneistoff. Im Gegensatz zu gesunden Menschen tritt nämlich bei der Therapie von Schmerzpatienten keine Gewöhnung auf.

Für Naturstoffchemiker stellt das Molekül Morphin ebenfalls eine große Herausforderung dar [1]. Nach der strukturbeweisenden ersten Totalsynthese von GATES und TSCHUDI [2] sind bis heute weitere 18 Synthesen [3-20] publiziert worden, darunter eine besonders elegante asymmetrische von MULZER aus dem Jahre 1998. Das Ziel, mit den Enzymen des Schlafmohns durch Anwendung neuer enantioselektiver Synthese-Methoden konkurrieren zu können, hat sich allerdings bis heute nicht erfüllt.

Für die pharmazeutischen Biologen war die Biosynthese des Naturstoffs Morphin ebenfalls von größter Bedeutung. 1997 erhielt ZENK für die Isolierung der Enzyme und die Strukturaufklärung der in der Pflanze gebildeten Produkte [21] die Ehrendoktorwürde der TU Braunschweig.

Was bleibt für einen an der Universität tätigen pharmazeutischen Chemiker noch übrig?

Pharmazeutische Chemie lässt sich als Summe aus Medizinischer Chemie und Pharmazeutischer Analytik beschreiben und von beidem soll im Folgenden die Rede sein. Zunächst zum Arzneistoff Morphin selbst.

Auf dem Titelblatt eines Taschenbuchs steht als Überschrift „Alkaloide“ [22] und zu diesen gehört Morphin. Alkaloide [23] sind stickstoffhaltige Pflanzenbasen mit spezifischer pharmakologischer Wirkung. Auf dem Bild ist eine angeritzte, noch unreife Mohn-

---

\* Prof. Dr.rer.nat. Klaus Görlitzer · Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig · Beethovenstraße 55 · D-38106 Braunschweig

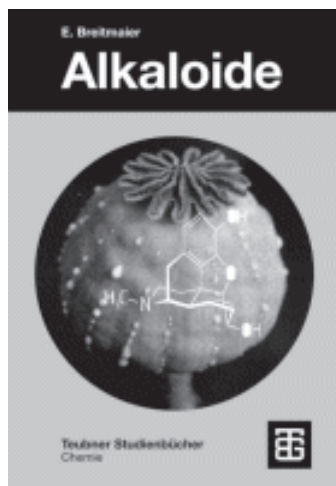


Abb. 1

kapsel mit dem ausgetretenen und getrockneten Milchsaft, dem Opium, zu sehen. Darüber ist die Strukturformel von Morphin gezeichnet (Abb. 1).

Das Molekül besteht aus fünf miteinander verknüpften Ringen, von denen vier mit den großen Buchstaben A-D bezeichnet werden. Die Formel ist nach den Regeln der IUPAC, der International Union of Pure and Applied Chemistry, angeordnet. Am oberen phenolischen Ring A beginnt die Zählung des Kohlenstoff-Grundgerüsts, Lokanten genannt, an der am weitesten links stehenden Position mit der Ziffer 1. Die phenolische Hydroxyl-Funktion nimmt die Stellung 3 ein. Der in der Zeichenebene liegende Dihydrofuran-Ring wird als 4,5 $\alpha$ -Epoxy-Verbindung bezeichnet. Der links davon benachbarte Ring B ist auf der rechten Seite mit einem senkrecht zur Zeichenebene nach vorne stehenden Cyclohexen-Ring C verknüpft, der eine Wannen-Konformation besitzt. Der links davon senkrecht zur Zeichenebene nach hinten stehende *N*-Methylpiperidin-Ring D liegt dagegen in einer Sessel-Konformation vor (Abb. 2).

## 2. Bromierungsprodukte von Morphin [24]

Zur titrimetrischen Bestimmung von Alkaloiden wird von EBEL in seinem „Handbuch der Arzneimittelanalytik“ ein bromometrisches Verfahren empfohlen [25].

ZYKA hat 1954 zur Bestimmung von Morphin und partialsynthetischen Derivaten als Maßlösung Brom in Eisessig zur Gehaltsbestimmung eingesetzt [26]. Wir haben diese Methode und andere im Arzneibuch aufgeführte Varianten der Bromometrie unter die Lupe genommen. Dabei konnten wir durch die Untersuchung der Titrationsansätze feststellen, dass in keinem Fall eine einheitliche Substanz anfiel. Da wir wissen wollten, welche

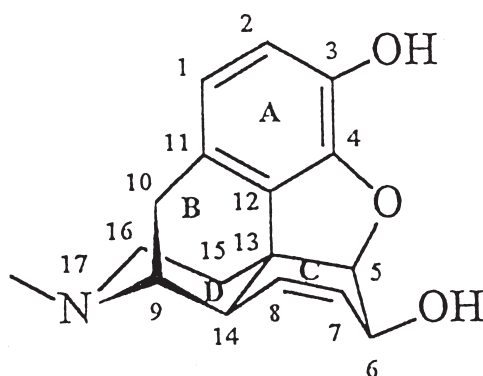


Abb. 2

Struktur den Reaktionsprodukten zukommt, haben wir uns um deren präparative Darstellung bemüht. Nach ZYKA verbraucht Morphinhydrochlorid 4 Äquivalente Brom.

MOUSSA [27] findet bei der Anwendung einer wässrigen 0,01 N-Bromid-Bromat-Lösung als Bromierungsmittel einen Verbrauch von 6 Äquivalenten Brom. Die Struktur der gebildeten Produkte ist unbekannt.

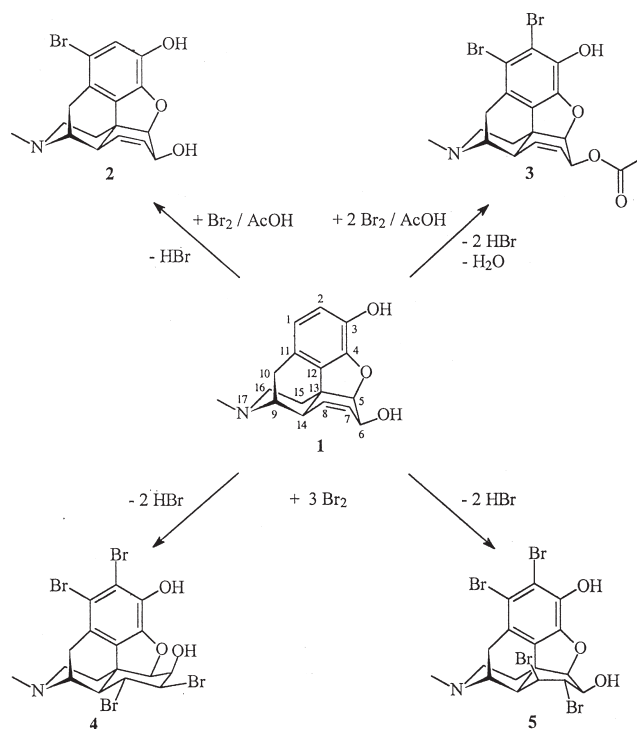
An Bromierungsprodukten von Morphin finden sich in der Literatur nur Angaben zu 1-Brommorphin [28, 29] und zur Darstellung von einem Tribrommorphinhydrobromid sowie den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetrabrommorphinhydrobromiden [30].  $\beta$ -Tetrabrommorphin entsteht auch bei der Umsetzung von Morphin mit Bromwasserstoffsäure und Wasserstoffperoxid [31]. Diese 3 Substanzen werden im Beilstein-Werk unter „Umwandlungsprodukte von unbekannter Konstitution aus Morphin“ aufgeführt [32].

Morphinhydrochlorid (**1**-HCl) wurde zunächst mit 2 Äquivalenten Brom in Eisessig umgesetzt. Der nach Zugabe von Ammoniak-Lösung erhaltene Niederschlag erwies sich als 1-Brommorphin (**2**) (Schema 1).

Normalerweise sollte man eine *ortho*-Substitution des Phenols zum 2-Brommorphin erwarten. 1982 untersuchten WEISS et al. die Chlorierung von Morphin und postulierten als Reaktionsmechanismus, daß primär ein 11-Chlor-Derivat entsteht, das sich unter Wanderung des Chlors in die Position 1 und Rearomatisierung stabilisiert [33] (Schema 2).

Bei der Reaktion von **1**-HCl mit überschüssigem Brom (6 Äquivalente) in Eisessig wurde bei der Aufarbeitung des Ansatzes eine dibromierte Substanz isoliert. Bei dem Reaktionsprodukt handelt es sich aufgrund spektroskopischer Ergebnisse um das 6-Acetoxy-1,2-dibrommorphin (**3**).

CAUSSE [30] bromierte **1** in siedender Bromwasserstoffsäure. Aus dem gelben Niederschlag, der sich beim Abkühlen bildete, isolierte er durch fraktionierende Kristallisation 2 Substanzen,  $\alpha$ -Tetrabrommorphinhydrobromid und Tribrommorphinhydrobromid. Aus der Mutterlauge erhielt er durch Zusatz von Wasserstoffperoxid das isomere  $\beta$ -Tetrabrommorphinhydrobromid.



Schema 1

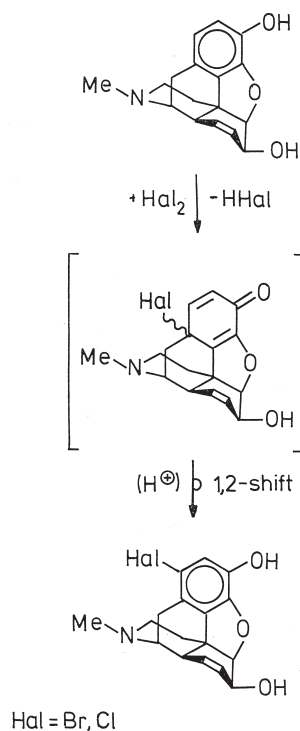
Beim Nacharbeiten der Vorschrift wurden zwei farblose Substanzen isoliert. Das Hauptprodukt ist mit der von CAUSSE als  $\alpha$ -Tetrabrommorphinhydrobromid bezeichneten Substanz identisch. Das farblose Nebenprodukt ist jedoch nicht das Hydrobromid eines Tribrommorphins, sondern eines isomeren Tetrabrommorphins, wie die FAB-MS und die NMR-Spektren beweisen. Aus den Hydrobromiden konnten die reinen Phenolbasen dargestellt werden.

Neben einer zweifachen Substitution ist auch eine Bromaddition an die olefinische Doppelbindung eingetreten. Die Bromaddition sollte trans-bisaxial erfolgt sein.

Durch 2D-NMR-Korrelationsspektren (HMQC, HMBC) konnten die Resonanzen in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren zugeordnet werden. Zur Ermittlung der Konfiguration an C-7 und C-8 und zur Konformationsbestimmung des C-Rings der beiden Isomere wurden Nuclear-OVERHAUSER-Enhancement (NOE)-Experimente durchgeführt.

Aufgrund dieser Untersuchungen liegt in **4** der Ring C in einer gestauchten Sesselskonformation mit bisequatorialen Brom-Substituenten an C-7 und C-8 vor.

Die spektroskopischen Ergebnisse für das Nebenprodukt stehen mit einer Wannenkonformation für Ring C in Einklang, bei der die Brom-Substituenten eine pseudoequatoriale Lage einnehmen. Die Substanz besitzt demzufolge die Struktur **5** (Schema 1).



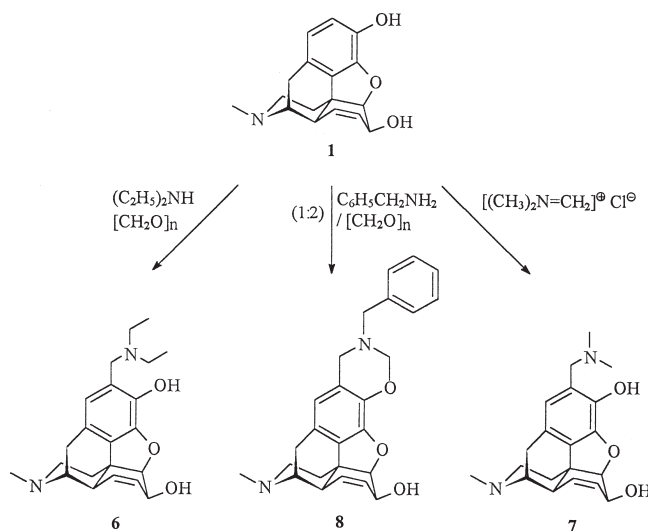
Schema 2

### 3. MANNICH – Basen [34]

Im HOUBEN/WEYL schreibt BODE [35]: „Es gibt wohl kaum ein Phenol, das nicht in MANNICH-Basen überführt worden ist.“ Als Beweis folgen dann seitenlange Tabellen. MANNICH hatte gemeinsam mit seinem Vorlesungsassistenten PROCHNOW eine Bestimmung des Morphins in Opium [36] erarbeitet. Interessant war nun, ob MANNICH auch die Aminomethylierung von Morphin durchgeführt hatte. Eine Literaturrecherche ergab, daß von Morphin überhaupt keine MANNICH-Basen beschrieben sind.

Ziel unserer Experimente war daraufhin die Darstellung von Morphin-MANNICH-Basen und einiger Derivate sowie die Bestimmung der Affinität dieser Substanzen zu  $\mu$ - und  $\kappa$ -Opiatrezeptoren.

Unter klassischen Reaktionsbedingungen war durch Erhitzen von Morphin-HCl mit Paraformaldehyd und Diethylamin die MANNICH-Base **6** in hoher Ausbeute zugänglich. Gleiches gilt für die Umsetzung von Morphin-HCl mit dem reaktiven *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid, was zur korrespondierenden MANNICH-Base **7** führte. Wurde statt des sekundären aliphatischen Amins ein primäres aliphatisches Amin, z. B. Benzylamin



Schema 3

und Paraformaldehyd im Überschuss verwendet, so resultierte das cyclische *N,O*-Acetal **8** (Schema 3).

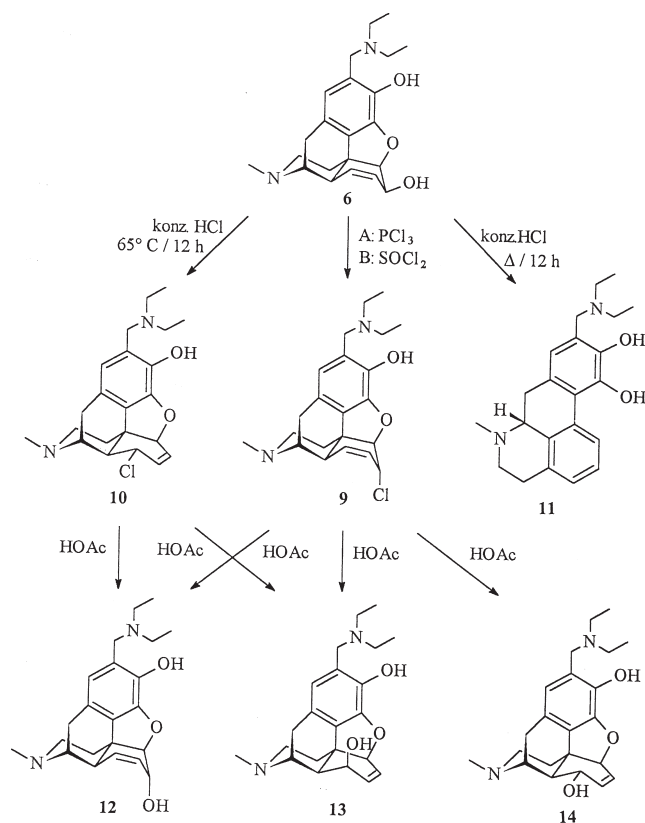
Von den MANNICH-Basen wurde für weitere Reaktionen wegen der einfachen Darstellungsweise die MANNICH-Base **6** ausgewählt. Durch Erhitzen von **6** mit Phosphortrichlorid wurde unter Konfigurationsumkehr an C-6 das Aminomethylierungs-Derivat **9** des  $\alpha$ -Chlormorphids isoliert. Bessere Ausbeuten an **9** lieferte die Umsetzung mit Thionylchlorid bei Raumtemperatur.

Erwärmen von **6** mit konz. Salzsäure unter milden Bedingungen führte nach Protonierung der 6-OH-Gruppe, Wasserabspaltung zum mesomeriestabilisierten Allylkation und nucleophilem Angriff des Chloridions an C-8 zum isomeren  $\beta$ -Chlormorphid-Derivat **10**.

Beim Erhitzen unter Rückfluss erfolgte Apomorphin-Umlagerung zu **11**, eine Reaktion, die mit Morphin selbst erst im Bombenrohr im präparativen Maßstab abläuft.

Das  $\alpha$ -Chlormorphid **9** hydrolysierte in schwach saurem Milieu zu einem Gemisch der drei isomeren  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Isomorphin-Derivate **12-14**, deren Reindarstellung durch Flash-Chromatographie (FC) gelang. Aus dem  $\beta$ -Chlormorphid **10** ließen sich unter gleichen Bedingungen nur die Produkte **12** und **13** isolieren. Hauptprodukt war stets die  $\alpha$ -Isomorphin-MANNICH Base **12** (Schema 4).

Die MANNICH-Basen **6** und **9-14** wurden in Radioligand-Bindungsstudien auf ihre Affinität zu  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren des Rinderstriatum untersucht. Als Radioliganden dienten die Tritium-markierten selektiven Agonisten [ $^3\text{H}$ ]DAMGO für den  $\mu$ - und [ $^3\text{H}$ ]U69,593 für den  $\kappa$ -Rezeptor. Als Referenzsubstanz diente Morphin (**1**), das zu einer 50%-Restbindung am  $\kappa$ -Rezeptor in einer Konzentration von 0.003  $\mu\text{M}$ , und am  $\mu$ -Rezeptor in einer



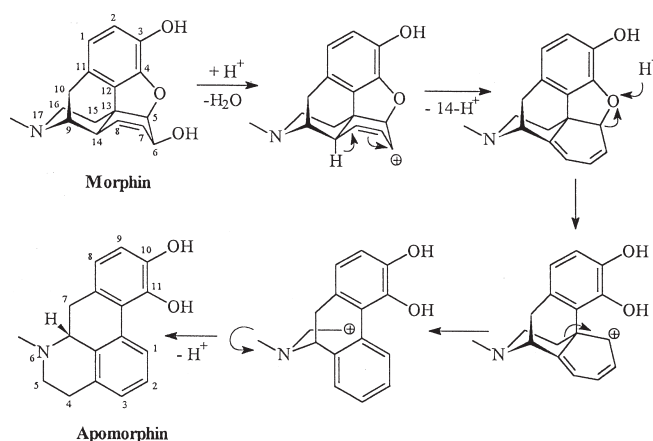
Schema 4

Konzentration von 0.3  $\mu$ M führt. Keine der Testsubstanzen zeigt eine Bindungsaffinität, die der von Morphin nahe kommt. Am  $\mu$ -Rezeptor waren  $3 \times 10^4$  höhere Konzentrationen nötig, um [<sup>3</sup>H]DAMGO in ähnlichem Maße zu verdrängen. Auch für die Verdrängung von [<sup>3</sup>H]U69,593 vom  $\kappa$ -Rezeptor waren immerhin noch  $3 \times 10^2$  höhere Konzentrationen notwendig.

#### 4. MARQUIS-Reaktion [37-41]

In den Arzneibüchern werden zur Prüfung von Arzneistoffen auf Identität neben physikalisch-chemischen Methoden auch Farbreaktionen eingesetzt. Neben allgemeinen Reaktionen zum Nachweis funktioneller Gruppen gibt es zahlreiche Beispiele, wo Arzneistoffe mit preiswerten, gut zugänglichen Reagenzien schnell und vor allem selektiv zu farbigen Produkten umgesetzt werden.





Schema 5: Apomorphin-Umlagerung des Morphins

Zum Nachweis von Morphin und zur Differenzierung gegenüber anderen Alkaloiden zählen die Probe von ERDMANN [42] (1862) mit konz. Schwefelsäure und Salpetersäure, die Probe nach FRÖHDE [43] (1866) mit einem Reagenz aus konz. Schwefelsäure und Ammonium-molybdat sowie die Probe nach MANDELIN [44] (1883) unter Verwendung von konz. Schwefelsäure und Ammoniumvanadat. Nach Untersuchungen von AUTERHOFF [45] (1975) kommt es bei allen drei Prüfungen zunächst zur säurekatalysierten Apomorphin-Umlagerung [46].

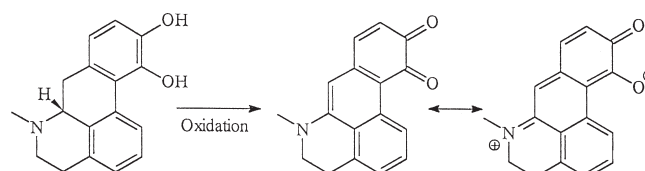
Hierbei greift ein Säureproton die alkoholische OH-Gruppe in Position 6 (Ring C) des Morphins an. Nach Abspaltung von Wasser bildet sich ein Allyl-Kation, das unter Eliminierung des Protons von C-14 zum Dien reagiert. Nach Protonierung des Epoxid-Sauerstoffs öffnet sich der Fünfring. Das gebildete Carbeniumion stabilisiert sich durch die Spaltung der Bindung zwischen C-13 und C-15 unter Aromatisierung von Ring C. Die  $C_2$ -Kette mit der positiven Ladung an C-15 greift den aromatischen Ring elektrophil an. Unter Eliminierung von 8-H entsteht Apomorphin (Schema 5).

Apomorphin selbst ist einerseits ein Emeticum, andererseits behebt es als Dopamin-Agonist eine erektile Dysfunktion.

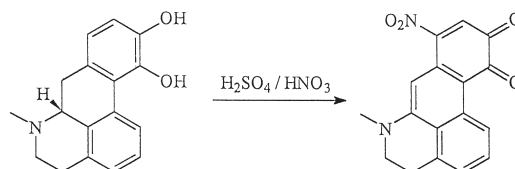
Bei den Farbreaktionen schließt sich eine Oxidation des Apomorphins zum entsprechenden *o*-Chinon an; gleichzeitig wird eine Doppelbindung zwischen C-6a und C-7 eingeführt. Als farbgebende Struktur wird das nun vorliegende Merocyanin angesehen [47].

Bei den Reaktionen nach FRÖHDE und MANDELIN tritt eine violette Färbung auf. Mit dem ERDMANN Reagenz erfolgt eine zusätzliche Nitrierung unter Bildung eines roten Farbstoffs (Schema 6).

1896 beschreibt EDUARD MARQUIS in seiner Dissertation „Über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus“ eine weitere Reaktion, bei der er kleinste Mengen an Morphin mit einem Formalin-Schwefelsäurereagenz als purpurvioletten Farbstoff nachweist [48].



Farbprodukt bei der Reaktion nach MANDELIN und nach FRÖHDE



Farbprodukt bei der Reaktion nach ERDMANN

Schema 6

Die Verwendung des sogenannten MARQUIS-Reagenzes zum Nachweis von Morphin stieß nach der Veröffentlichung in mehreren Zeitschriften [49] auf lebhaftes Interesse.

Bereits im Kommentar zum DAB 4 von 1900 [50] wird auf diese Farbreaktion hingewiesen, seit dem DAB 5 von 1910 [51] ist sie als Identitätsprüfung in die Monographie Morphin-hydrochlorid aufgenommen. Auch in anderen Pharmakopöen wird bis heute auf diese Prüfung zurückgegriffen, darunter das Europäische Arzneibuch [52], die USP [53], das Japanische [54] und das Chinesische Arzneibuch [55].

Viele aromatische Verbindungen geben mit dem MARQUIS-Reagenz eine charakteristische Farbreaktion und können so nachgewiesen werden. Zum Ablauf der Reaktion und den gebildeten farbgebenden Strukturen wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Als erstem gelang SCHIESER [56] ein Schritt zur Aufklärung des bei der Reaktion mit Morphin entstehenden Farbproduktes. Er bewies 1964 das Auftreten von Radikalen anhand des Elektronenspinresonanz (ESR)-Spektrums (Abb. 3).

Diese Arbeit wird im Kommentar zum DAB 7 [57] zitiert, fehlt jedoch in späteren Ausgaben des Kommentars zum DAB und zur Ph. Eur.. SCHIESER untersuchte die Einwirkung des MARQUIS-Reagenzes auf eine Reihe von aromatischen Verbindungen und erhielt in allen Fällen eindeutige ESR-Signale als Zeichen auftretender Radikale. Dagegen ließen sich weder im MARQUIS-Reagenz, noch in Lösungen der getesteten Verbindungen in konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur Radikale nachweisen. Da ein einzelnes Radikal ein symmetrisches ESR-Spektrum erzeugt, kann nach SCHIESER die Asymmetrie (Zentrum des Spektrums mit X markiert) im vorliegenden Fall eventuell als das Vorhandensein mehrerer

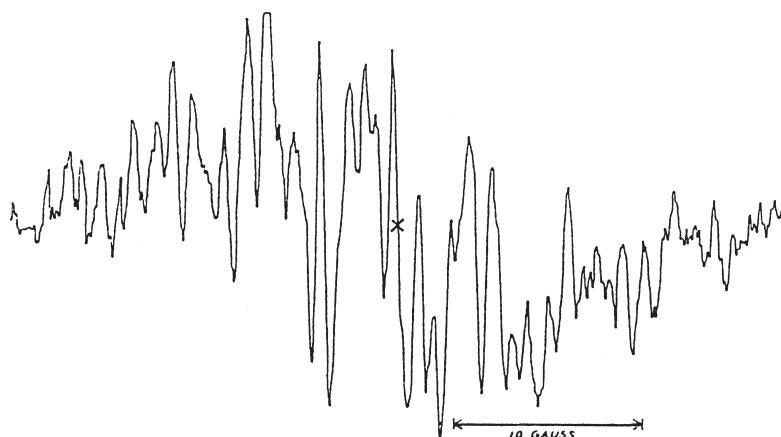


Abb. 3: ESR-Spektrum von Morphin in konz. Schwefelsäure nach Zugabe von MARQUIS-Reagenz.

Radikale gedeutet werden. Auch Apomorphin wurde von SCHIESER untersucht, welches ebenfalls ESR-Signale zeigte. Leider ist es bisher nicht gelungen, die Struktur der entstehenden Radikale näher zu bestimmen.

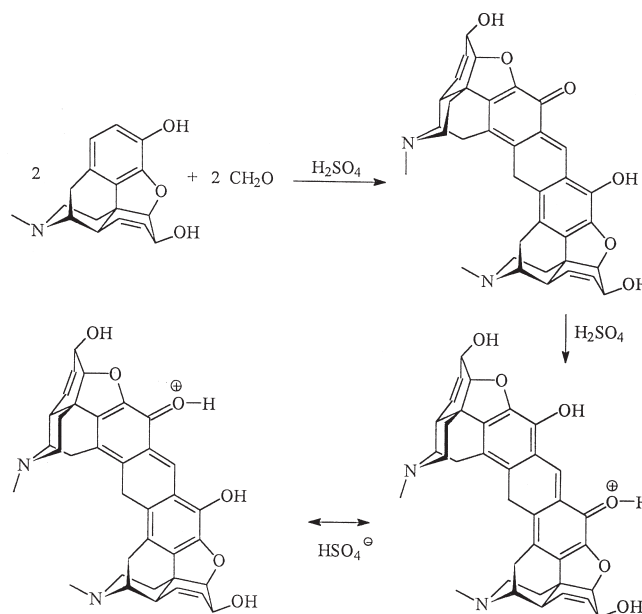
Kurze Zeit später wurden die Ergebnisse von SCHIESER durch Untersuchungen von AUTERHOFF und BRAUN verdrängt. In einem 1973 im Archiv der Pharmazie veröffentlichten Artikel beschreiben die Autoren die Isolierung und Strukturaufklärung eines Farbstoffs, bei dem zwei Moleküle Morphin über eine Methin- und eine Methylenbrücke verknüpft sind [58] (Schema 7).

Nach AUTERHOFF entsteht bei der MARQUIS-Reaktion kein Apomorphin. Er verweist auf die Untersuchungen von SMALL [46], wonach Apomorphin erst beim Erhitzen von Morphin in konz. Schwefelsäure entsteht. Ein schlüssiger Beweis für die postulierte dimere Struktur der isolierten Verbindung wird jedoch weder in der Publikation noch in der zugrunde liegenden Dissertation von BRAUN erbracht [59]. Im Massenspektrum lag der Peak höchster Masse weit unter der erwarteten Molekülmasse. Der Versuch, die verbliebene phenolische OH-Gruppe im Molekül nachzuweisen, gelang ebenfalls nicht, was damit begründet wurde, dass eine phenolische OH-Gruppe in einem so großen Molekül schwer bestimmbar sei.

In den NMR-Untersuchungen sahen die Autoren einen Beweis für die postulierte Struktur und wiesen auf drei scharfe Singulets für das Methin-Proton bei  $\delta = 5.12$  und die Methylen-Protonen bei  $\delta = 4.41$  und  $4.95$  hin.

Im Falle der Methylen-Brücke handelt es sich jedoch um zwei magnetisch inäquivalente Protonen, die jeweils ein Dublett mit einer großen geminalen Kopplungskonstante liefern müssten. Das Methin-Proton müsste außerdem bei deutlich tieferem Feld registriert werden.

Die NMR-spektrometrische Beweisführung war demzufolge ebenso wenig einsichtig und es blieben erhebliche Zweifel an der Richtigkeit der formulierten Struktur.



Schema 7: Farbprodukt der MARQUIS-Reaktion nach AUTERHOFF

In späteren Untersuchungen zu den Proben nach ERDMANN, FRÖHDE und MANDELIN stellte AUTERHOFF fest, dass sich bereits bei Zimmertemperatur Apomorphin bildet [45]. Die Ursache, dass bei der MARQUIS-Reaktion im Gegensatz zu den anderen in konz. Schwefelsäure durchgeführten Farbreaktionen keine entsprechende Umlagerung stattfinden soll, führt er jetzt auf die starke Reaktivität des Formaldehyds zurück.

Beim korrigierten Nachdruck der 3. Auflage des erfolgreichen Lehrbuchs „Arzneistoffanalyse – Reaktivität, Stabilität, Analytik“ von ROTH, EGER, TROSCHÜTZ von 1997 wird sogar auf dem Titelblatt die Strukturformel für das Farbprodukt der MARQUIS-Reaktion von Morphin abgebildet [60].

Aber trifft diese Strukturformel auch zu ?

Bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes von Morphin mit Formaldehyd und konz. Schwefelsäure fällt als Hauptprodukt ein braunes undefinierbares Phenol-Formaldehyd-Kondensat an. Folgt man den weiteren Angaben von AUTERHOFF und BRAUN und optimiert die chromatographische Reinigung, so erhält man in etwa 10%-iger Ausbeute ein fast farbloses Produkt.

Die erhaltene Substanz zeigt im Massenspektrum einen Peak höchster Masse bei  $m/z$  357, der von AUTERHOFF als Fragment-Ion angesehen wurde. In Wirklichkeit handelt es sich aber um das Molekül-Ion.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum weist keine aromatischen Protonen mehr auf und zeigt AB-Systeme für drei zusätzliche Methylen-Gruppen unterschiedlicher chemischer Umgebung (Abb. 4).

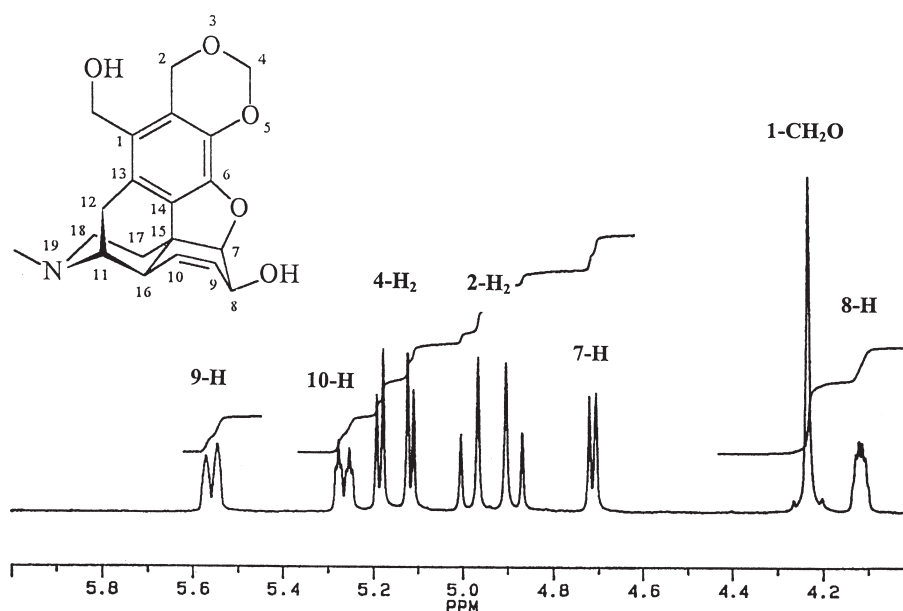


Abb. 4: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **15** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  nach H/D-Tausch

Da die Substanz weder in Alkalilauge löslich ist, noch eine Färbung mit Eisen(III)-chlorid gibt, muss die phenolische Hydroxyl-Gruppe durch die Reaktion mit Formaldehyd blockiert worden sein. Daraus resultiert die Struktur des Acetals **15**.

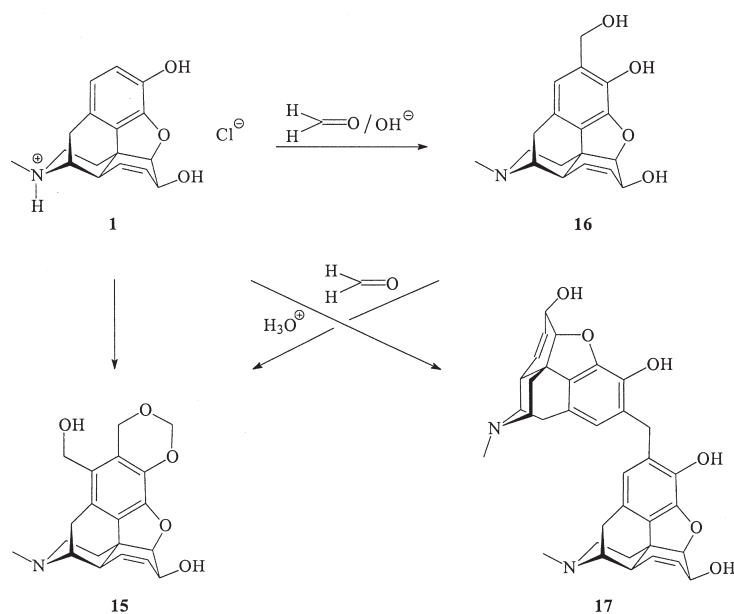
Das bei der MARQUIS-Reaktion isolierbare Acetal **15** lässt sich mit wesentlich besserer Ausbeute durch Umsetzung von Morphin-HCl mit Paraformaldehyd im Überschuss und konz. Salzsäure darstellen.

Wird mit wässriger Natronlauge aus Morphin-HCl zunächst das Phenolat hergestellt und anschließend mit Formalin-Lösung versetzt, so erhält man das 2-Hydroxymethylmorphin (**16**).

Mit überschüssigem Paraformaldehyd und konz. HCl reagiert auch **16** zum Acetal **15** (Schema 8).

Wurde dagegen Morphin-HCl mit Formaldehyd im Verhältnis 2:1 umgesetzt, so resultierte ein komplexes Gemisch, aus dem das 2,2'-Methylenbismorphin **20** als Hauptprodukt isoliert werden konnte.

Für die Bildung von **15** und **17** lässt sich ein plausibler Reaktionsmechanismus formulieren. Formaldehyd greift nach Protonierung Morphin (**1**) elektrophil unter Bildung des 2-Morphinylmethanols **16** an. **16** reagiert dann mit überschüssigem Formaldehyd zum Acetal **18**. Erneute elektrophile Substitution in 1-Stellung liefert dann **15**. Bei Formaldehyd-Unterschuss bildet **16** nach Protonierung der primären alkoholischen Gruppe unter Wasser-



Schema 8

eliminierung ein Benzylkation **19**, welches mit einem zweiten Morphin-Molekül in 2-Position zu **17** reagiert.

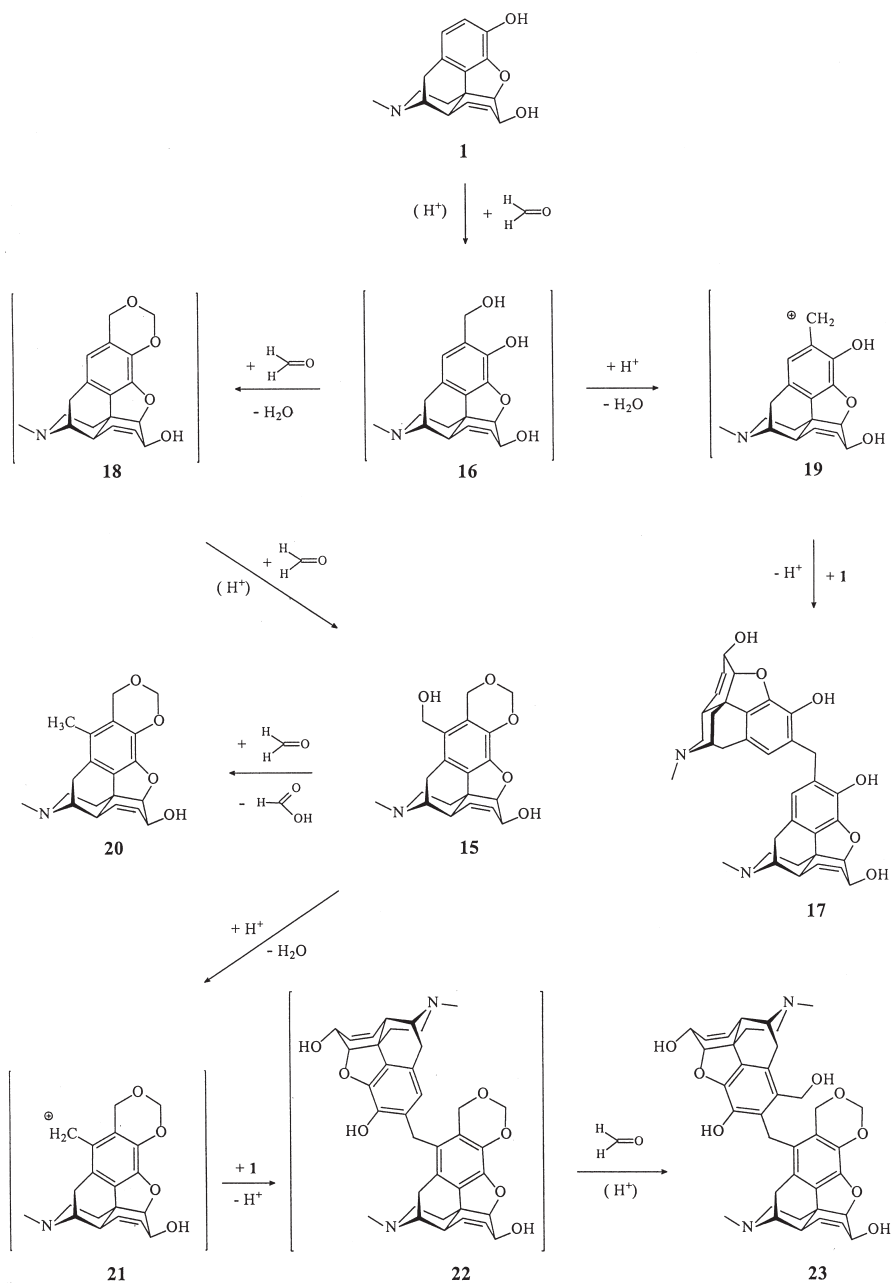
Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge von **15** konnten durch Flash-Chromatographie zwei weitere Morphin-Derivate, die Base **20** und die Phenolbase **23**, rein dargestellt werden.

Aufgrund der spektroskopischen Daten, insbesondere der 2D-NMR-Experimente, sind bei **23** zwei Morphin-Derivate unsymmetrisch über eine Methylen-Gruppe verknüpft.

Ein Morphin-Molekül enthält die Acetal-Struktur, das zweite weist eine freie phenolische Hydroxylgruppe, die sich durch eine positive Eisen(III)-Reaktion nachweisen lässt, und eine 1-Hydroxymethyl-Gruppe auf. **23** kann leicht aus **15** gebildet werden. Der sauren Dehydratisierung von **15** zum Carbenium-Ion **21** folgt der elektrophile Angriff eines zweiten Morphin-Moleküls zum 1,2'-Methylenbismorphin **22**. Anschließend Reaktion mit Formaldehyd liefert unter Hydroxymethylierung in 1'-Position **23**.

Das zweite Nebenprodukt **20** unterscheidet sich nach den NMR-Daten von **15** durch das Fehlen einer Hydroxymethyl-Gruppe. An deren Stelle steht eine Methyl-Gruppe. Die Entstehung von **20** lässt sich durch eine Redox-Reaktion erklären. **15** setzt sich mit Formaldehyd zu **20** und Ameisensäure um (Schema 9).

Das Acetal **15**, das bei der MARQUIS-Reaktion gebildet wird, gibt ebenso wie das 2-Hydroxymethylmorphin (**16**) mit konz. Schwefelsäure eine violette Färbung. Dieses Ex-



Schema 9

periment macht wahrscheinlich, dass nach Abspaltung von Formaldehyd und Apomorphin-Umlagerung Polymethin-Radikale für die beobachtete Farbe verantwortlich sind.

2-Hydroxymethylmorphin (**16**) wurde als Edukt für Oxidationsmittel ausgewählt, bei denen Einelektronenschritte erfolgen. Dadurch eröffnet sich prinzipiell die Möglichkeit zu prüfen, ob stabile Radikale oder deren Folgeprodukte darstellbar sind. Im Gegensatz zu Morphin selbst ist hier durch Blockierung der 2-Position die Bildung von Pseudomorphin (**26**) ausgeschlossen. Setzt man 2-Hydroxymethylmorphin (**16**) mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung um, so lassen sich nach Aufarbeitung und fc-Reinigung drei Substanzen rein darstellen und deren Struktur durch 2D-NMR-Korrelationsspektren beweisen. Die Bildung des Reaktionsproduktes **27** lässt sich erklären, wenn als primäres Oxidationsprodukt das Radikal **24** angenommen wird. Sobald aus dem Radikal **24** unter Eliminierung von Formaldehyd das Radikal **25** entsteht, kombiniert dieses mit noch vorhandenem **24** zum „Dimer“ **27**. Das aus **27** mit Hexacyanoferrat(III) resultierende Radikal reagiert mit **25** zum „Trimer“ **28**. Das aus **28** durch Oxidation gebildete Sauerstoffradikal setzt sich wiederum mit **25** zum „Tetramer“ **29** um (Schema 10).

Für die Violett-färbung bei der MARQUIS-Reaktion von Morphin sind von SCHIESER Radikal-Kationen verantwortlich gemacht worden. Als farbgebende Komponenten sind jedoch auch Triphenylmethan-Farbstoffe denkbar. Deshalb wurden Morphin-1- und -2-carbaldehyd als mögliche Edukte für Trimorphinylmethane dargestellt.

Aus Morphin (**1**) wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) in DMF unter Zusatz von Imidazol der 3*O*,6*O*-Bis-*tert*-butyldimethylsilylether **30** hergestellt. **30** lieferte mit Dichlormethylmethylether und Titan(IV)-chlorid als LEWIS-Säure-Katalysator die 1-Formyl-Verbindung **31**. Die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe mit verd. Salzsäure ergab den Morphin-1-carbaldehyd (**32**). Der isomere Morphin-2-carbaldehyd (**33**) wurde durch Reaktion von Morphin (**1**) mit Methenamin in Trifluoressigsäure synthetisiert. Der als Nebenprodukt gebildete Morphin-1-carbaldehyd (**32**) wurde durch Flash-Chromatographie abgetrennt (Schema 11).

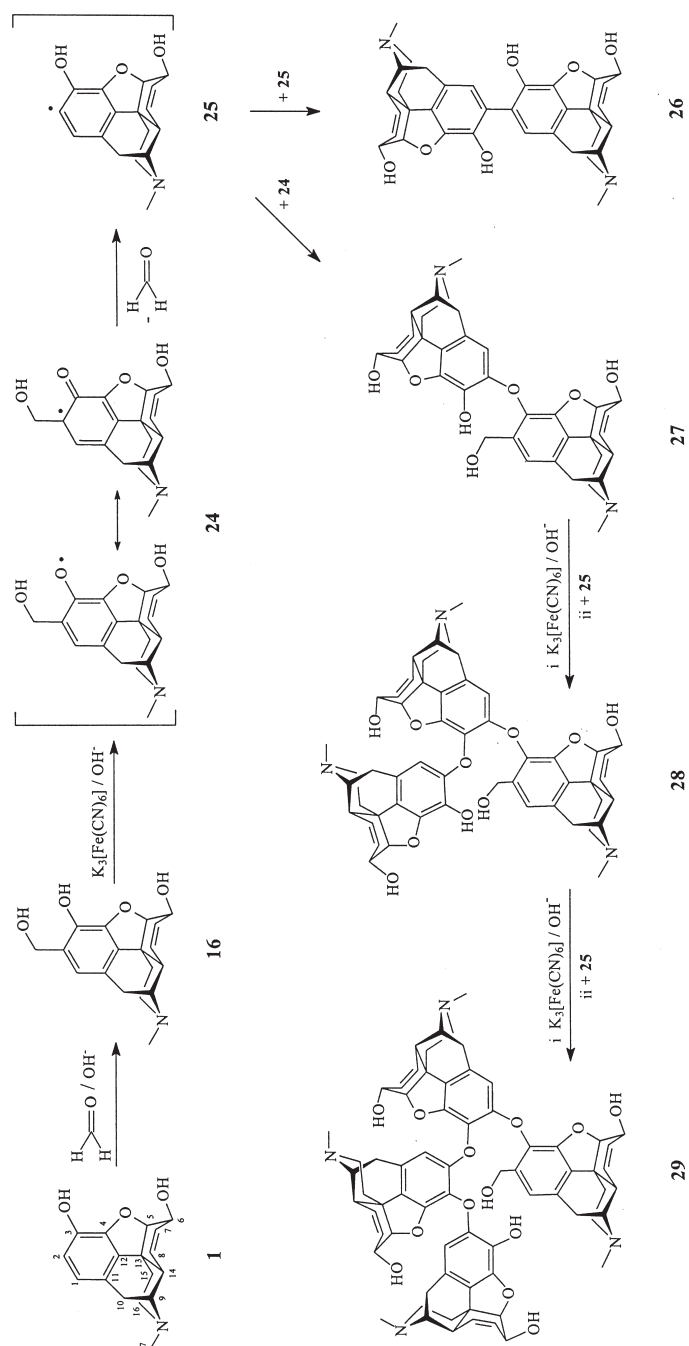
Die Umsetzung der isomeren Morphincarbaldehyde **32** und **33** mit Morphin und Salzsäure oder Perchlorsäure führte jedoch nicht über die Dimorphinylmethanole **34** und **35** zu den Trimorphinylmethan-Derivaten **36** und **37**, und auch mit konz. Schwefelsäure gelang es nicht, die Triphenylmethan-Farbstoffe **38** und **39** darzustellen (Schema 12).

Bei der Durchführung der MARQUIS-Reaktion mit Apomorphin entsteht im Gegensatz zur Reaktion mit Morphin *s o f o r t* eine intensive blauviolette Färbung. Die Aufarbeitung ergab einen braunen polymeren Feststoff. Daraus und aufgrund aller bisher durchgeführten Experimente lässt sich schließen, dass für die MARQUIS-Reaktion des Morphins ausschließlich Radikal-Kationen aus primär gebildetem Apomorphin verantwortlich sind.

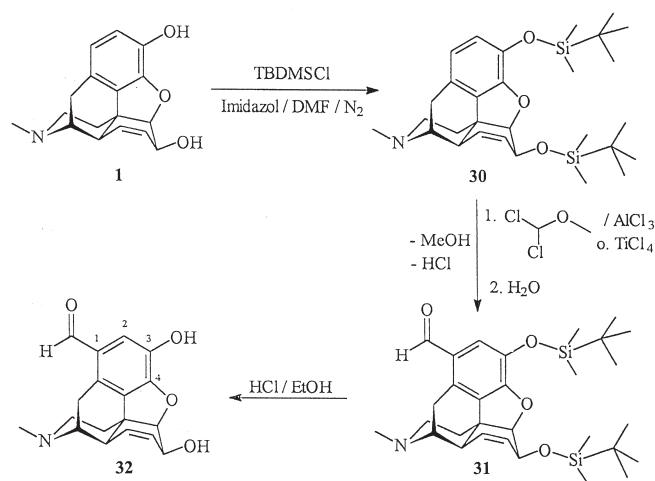
Uns interessierte, ob sich auch die Umsetzung mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**41**) in saurer Lösung (EHRlich's Reagenz) als Identitätsprüfung für Morphin eignet.

Bei Verwendung von konz. Schwefelsäure tritt sofort eine intensive Rotfärbung auf. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes führte zu zwei farblosen Apomorphin-Derivaten. Mit Apomorphin (**40**) anstelle von Morphin wurden die gleichen Verbindungen erhalten. Apomorphin wird in 8- bzw. 9-Position sulfoniert und in 1-Stellung vom Aldehyd elektrophil angegriffen. Der hierbei gebildete sekundäre Alkohol reagierte mit der phenolischen

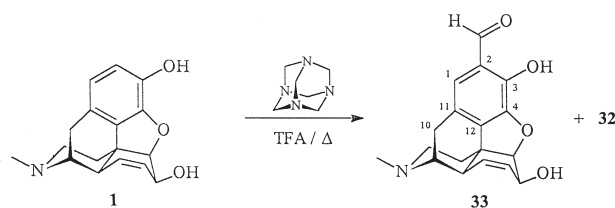




Schema 10



Synthese des Morphin-1-carbaldehyds



Synthese des Morphin-2-carbaldehyds

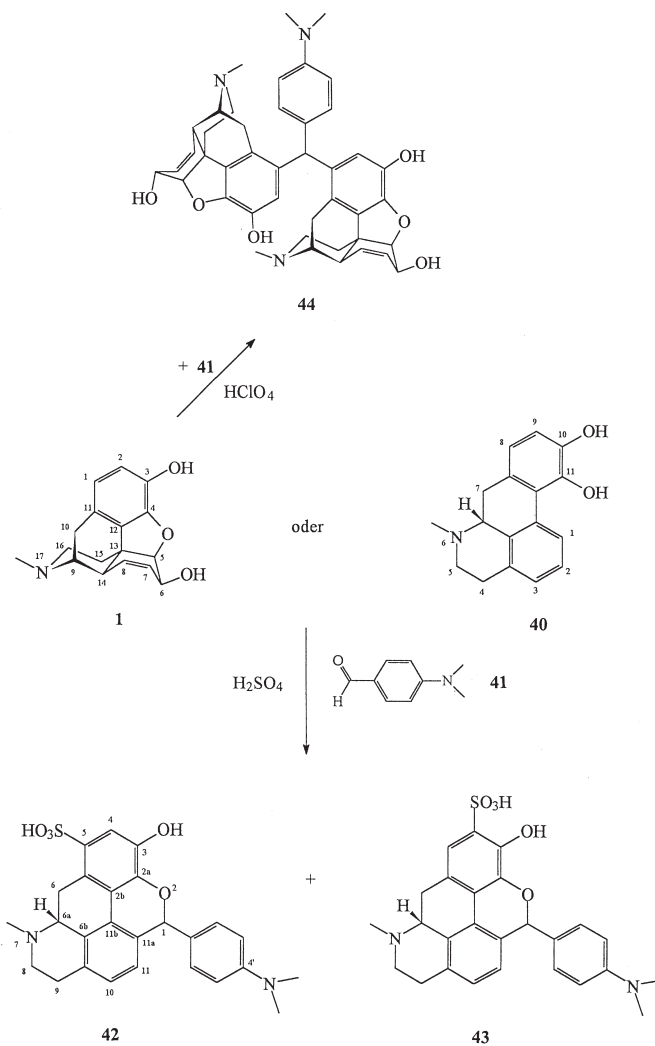
Schema 11

11-OH-Gruppe unter Dehydratisierung zu den anellierten Apomorphinethern **42** und **43**. Da die Cyclisierungsreaktion nicht stereoselektiv erfolgte, liegen die Apomorphinether als Diastereomere vor.

Für die beobachtete Rotfärbung dürften wie bei der MARQUIS-Reaktion Radikale von **42** und **43** verantwortlich sein.

Ersetzt man die konz. Schwefelsäure durch Perchlorsäure, so tritt mit Morphin eine orangerote Färbung auf. Nach Alkalisierung mit Ammoniak gelingt jetzt die Isolierung des farblosen Bismorphinylphenylmethans **44**. 2D-NMR-Korrelationsspektren beweisen, dass die Morphin-Moleküle jeweils in 1-Position miteinander verknüpft sind. **44** ist oxidationsempfindlich und verfärbt sich an der Luft grauviolett (Schema 13).





Schema 13

- [10] K.C. RICE: J. Org. Chem. **1980**, 45, 3135-3137.
- [11] D.A. EVANS & C.H. MITCH: Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 285-288.
- [12] W.H. MOOS, R.D. GLESS & H. RAPOPORT: J. Org. Chem. **1983**, 48, 227-238.
- [13] J.D. WHITE, G. CARAVATTI, T.B. KLINE, E. EDSTROM, K.C. RICE & A. BROSSI, Tetrahedron **1983**, 39, 2393-2397.

- [14] W. LUDWIG & H.J. SCHÄFER: *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1032-1033.
- [15] J.E. TOTH & P.L. FUCHS: *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 473-475.
- [16] M.A. TIUS & M.A. KERR: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5959-5966.
- [17] K.A. PARKER & D. FOKAS: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9688-9689.
- [18] C.Y. HONG, N. KADO & L.E. OVERMAN: *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028-11029.
- [19] a) J. MULZER, G. DURNER & D. TRAUNER: *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3046-3048.  
b) J. MULZER, J.W. BATS, B. LIST, T. OPATZ & D. TRAUNER: *Synlett* **1997**, 441-444.  
c) D. TRAUNER, S. PORTH, T. OPATZ, J.W. BATS, G. GIESTER & J. MULZER, *Synthesis* **1998**, 653-664.  
d) D. TRAUNER, J.W. BATS, A. WERNER & J. MULZER: *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5908-5918.
- [20] G. BUTORA, T. HUDLICKY, S.P. FEAMLEY, M.R. STABILE, A.G. GUM & D. GONZALEZ, *Synthesis* **1998**, 665-681.
- [21] a) H. LOTTER, J. GOLLWITZER & M.H. ZENK: *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2443-2446.  
b) R. LENZ & M.H. ZENK: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3897-3900.  
c) R. LENZ & M.H. ZENK, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2449-2452.
- [22] E. BREITMAIER: *Alkaloide*, B. G. Teubner Stuttgart **1997**.
- [23] W. MEISSNER: *Am. Phys. (Leipzig)* **1819**, 25, 379-381.
- [24] K. GÖRLITZER, I.-M. WELTROWSKI, V. WRAY & R. SCHUMANN: *Pharmazie* **1999**, 54, 655-657.
- [25] S. EBEL: *Handbuch der Arzneimittelanalytik*, Verlag Chemie, Weinheim - New York **1977**, 35.
- [26] J. ZYKA: *Pharmazie* **1954**, 9, 812-824.
- [27] A.-F.A. MOUSSA & H.M. SAFWAT: *Pharmazie* **1979**, 34, 166-167.
- [28] E. VONGERICHTEN: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 297, 204-220.
- [29] L. SMALL & S.G. TURNBULL: *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1541-1548.
- [30] H. CAUSSE: *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1898**, 3, 707-709.
- [31] A. MOREL, A. LEULIER & P. DENOYEL: *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1929**, 45, 435-456.
- [32] BEILSTEINS *Handbuch der organischen Chemie*, 2. Ergänzungswerk, Band XXVII, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg **1955**, 135.
- [33] B.B. SINGH, R.S. CHAUHAN, K.M. MADYASTHA, S.P. BHATNAGAR: K.L. KIRK & U. WEISS, *Heterocycles* **1982**, 19, 837-847.
- [34] K. GÖRLITZER, I.-M. WELTROWSKI, K.TH. WANNER & G. HÖFNER: *Sci. Pharm.* **1996**, 64, 391-398.
- [35] K.-D. BODE: *Houben-Weyl 6/1c, Phenole Teil 2*, Georg Thieme Verlag **1976**, 1046.
- [36] a) C. MANNICH: *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1935**, 273, 97-113.  
b) C. MANNICH: *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1942**, 280, 386-400.

- [37] K. GÖRLITZER & I.-M. WELTROWSKI: Pharmazie **1997**, 52, 744-746.
- [38] K. GÖRLITZER, I.-M. WELTROWSKI & A. WRIGHT: Pharmazie **1998**, 53, 237-239.
- [39] K. GÖRLITZER, I.-M. WELTROWSKI & V. WRAY: Pharmazie **1998**, 53, 533-535.
- [40] K. GÖRLITZER & I.-M. WELTROWSKI: Pharmazie **1998**, 53, 617-619.
- [41] K. GÖRLITZER, I.-M. WELTROWSKI & V. WRAY: Pharmazie **1998**, 53, 684-686.
- [42] J. ERDMANN: Z. anal. Chemie **1862**, 1, 224-228.
- [43] A. FRÖHDE: Z. anal. Chemie **1866**, 5, 212-224.
- [44] K.F. MANDELIN: Pharm. Z. Russl. **1883**, 345-357.
- [45] G. AHLERS & H. AUTERHOFF: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **1975**, 308, 650-653.
- [46] L. SMALL, B.F. FARIS & J.E. MALLONEE: J. Org. Chem. **1940**, 5, 334-349.
- [47] D. REHSE: Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **1969**, 302, 487-494.
- [48] E. MARQUIS: Über den Verbleib des Morphins im tierischen Organismus, Inaugural-Dissertation, Jurjew (Dorpat), **1896**.
- [49] a) E. MARQUIS: Pharm. Z. Russl. **1896**, 35, 549-552.  
b) E. MARQUIS: Wiener med. Presse **1896**, 42, 1316.  
c) E. MARQUIS: Pharm. Zentralhalle Dtschl. **1896**, 37, 844-845.  
d) E. MARQUIS: Z. anal. Chemie **1899**, 38, 466-468.
- [50] A. SCHNEIDER & P. SÜSS: Arzneibuch für das Deutsche Reich, 4. Ausgabe 1900 Kommentar, Vandenhoeck & Ruprecht Göttingen, **1902**, 653.
- [51] Deutsches Arzneibuch, 5. Ausgabe, R. v. Deckers Verlag Berlin, **1910**, 337-339.
- [52] Europäisches Arzneibuch, 3. Ausgabe, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart und Govi-Verlag, Frankfurt/Main, **1997**, 1309-1310.
- [53] The United States Pharmacopeia, Twenty-Third Revision, **1995**, 1038-1039.
- [54] The Japanese Pharmacopeia, 12. Edition, **1991**, 415.
- [55] Pharmacopeia of the People's Republic of China, Englische Edition, **1992**, 698-699.
- [56] D.W. SCHIESER: J. pharm. Sci. **1964**, 53, 909-913.
- [57] H. BÖHME & K. HARTKE: Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968, Kommentar, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart und Govi-Verlag GmbH Frankfurt/Main, **1973**, 1045-1048.
- [58] H. AUTERHOFF & D. BRAUN: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **1973**, 306, 866-872.
- [59] D. BRAUN: Dissertation, Tübingen, **1972**.
- [60] H.J. ROTH, K. EGER & R. TROSCHÜTZ: *Arzneistoffanalyse – Reaktivität – Stabilität – Analytik*, Gustav Fischer Verlag **1997**.